

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected Free

1. 4/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011724006

WPI Acc No: 1998-140916/199813

XRAM Acc No: C98-045833

Sustained releasing antitumour composition - comprises
camptothecin in carrier comprising copolymer of poly-lactic acid and
glycolic acid

Patent Assignee: DAIICHI PHARM CO LTD (DAUC); YAKULT HONSHA KK (HONS);
ZH. GAN KENKYUKAI (GANK-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10017472	A	19980120	JP 96192723	A	19960704	199813 B

Priority Applications (No Type Date): JP 96192723 A 19960704

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC . Filing Notes

JP 10017472 A 4 A61K-031/47

Abstract (Basic): JP 10017472 A

Sustained releasing antitumour composition comprises camptothecin
(CT) or its derivatives in a carrier comprising a copolymer of
polylactic acid and glycolic acid.

CT derivative is preferably

7-ethyl-10-piperidinopiperidinocarbonyloxycamptothecin (CPT-11).

ADVANTAGE - The prepn. improves anti-tumour activity due to
prolonged sustained releasing effect, resulting in a decrease of dosage
and side effects.

Dwg. 0/4

Title Terms: SUSTAINED; RELEASE; ANTITUMOUR; COMPOSITION; COMPRISE;
CAMPTOTHECIN; CARRY; COMPRISE; COPOLYMER; POLY; LACTIC; ACID; GLYCOLIC;
ACID

Derwent Class: A23; A96; B02

International Patent Class (Main): A61K-031/47

International Patent Class (Additional): A61K-009/16; A61K-009/22;

A61K-009/52; A61K-047/34; C07D-491/22

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17472

(43) 公開日 平成10年(1998)1月20日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	ADU		A 6 1 K 31/47	ADU
9/16			9/16	S
				U
9/22			9/22	E
9/52			9/52	N

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-192723

(22) 出願日 平成8年(1996)7月4日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年3月5日
日本薬学会第116年会組織委員会発行の「日本薬学会第
116年会講演要旨集4」に発表

(71) 出願人 000006884

株式会社ヤクルト本社
東京都港区東新橋1丁目1番19号

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(71) 出願人 000173588

財団法人癌研究会
東京都豊島区上池袋1丁目37番1号

(72) 発明者 大西 啓

東京都葛飾区東四ツ木4-2-3 シイナ
シティハイツB103号

(74) 代理人 弁理士 川上 宜男 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性抗腫瘍製剤

(57) 【要約】

【課題】 抗腫瘍活性を有するカンプトテシン誘導体の
徐放性(持続性)製剤の開発。

【解決手段】 カンプトテシンまたはその誘導体をポリ
乳酸とグリコール酸との共重合体からなる担体に含有せ
しめたものから製造される各種剤型の徐放性抗腫瘍製
剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カンプトテシンまたはその誘導体を、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に含有せしめたことを特徴とする徐放性抗腫瘍製剤。

【請求項2】 前記カンプトテシン誘導体が、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンである、請求項1記載の徐放性抗腫瘍製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗腫瘍活性を有するカンプトテシン誘導体の徐放性製剤に関し、さらに詳しくは、カンプトテシンまたはその誘導体をポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に含有せしめたことを特徴とする徐放性抗腫瘍製剤に関するものである。

【0002】

【背景技術】 カンプトテシン (camptothecin, 以下CPTと略記する) は、中国原産の喜樹 (*Camptotheca acuminata*) の葉や樹皮などに含有されるアルカロイドであり、またCPTの半合成誘導体である7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (以下CPT-11と略記する、特公平3-4077号公報参照) はCPTの高い抗腫瘍活性を維持し、かつ毒性が軽減された化合物として特に重要な物質である。このCPT-11は、生体内で代謝されて、これもCPTの半合成誘導体である7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (以下SN-38と略記する、特公昭62-47193号公報参照) となり活性が現れるとされている。

【0003】 即ち、CPT-11はSN-38のプロドラッグ (pro-drug) ということができる。このCPT-11がSN-38に代謝されて抗腫瘍活性を示す作用機構については、幾つかの文献に詳細に報告されている

(Kanedaら, *Cancer Res.*, 50, 1715(1990), Nagataら, *J. Aichi Med. Univ. Assoc.*, 15, 683(1987), Tricoliら, *Exp. Cell. Res.*, 158, 1(1985), Nagataら, *Cancer Treatment Reports*, 71, 341(1987)参照)。カンプトテシン、7-エチルカンプトテシン、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、CPT-11などで代表される、カンプトテシン誘導体群は、いずれも、強い抗腫瘍活性を有することが知られており、なかでもCPT-11は現在臨床において抗腫瘍剤として広く使用されている。

【0004】 一方、薬物をマトリックス中に閉じ込めたものを組織内に埋め込み放出制御を行うシステムは生体に不活性な材料の利用を中心に数多く研究されているが、カンプトテシン誘導体の徐放性製剤に関する報告例は少なく、わずかにコラーゲンと2-ヒドロキシエチル・メタクリレートとのコ・ポリマーを利用した製剤の提案がなされているのみである (特開平7-277981号公報)。本発明者らは、カンプトテシン誘導体の利用

性を高めるため、さらにペプチドやタンパク系の薬剤の徐放性製剤 (例えば、特開昭61-236729号公報、特開昭63-91325号公報) の担体素材として利用されている生体に対し安全性の高いポリ乳酸-グリコール酸共重合体に着目し、カンプトテシン誘導体の徐放性製剤化について鋭意検討を行った結果、カンプトテシン誘導体の有する抗腫瘍効果を維持し、かつ徐放性に優れた製剤の開発に成功した。本発明は、かかる知見に基づいてなされたものである。

【0005】 すなわち、本発明は、カンプトテシンまたはその誘導体を、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に含有せしめたことを特徴とする徐放性抗腫瘍製剤を提供するものである。

【0006】 以下、本発明について詳細に説明する。

【0007】 本発明に係る徐放性抗腫瘍製剤は、カンプトテシンまたはカンプトテシン誘導体をポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に保持させたものである。この徐放性製剤に含有せしめることができるカンプトテシンまたはカンプトテシン誘導体としては、天然のカンプトテシンおよび天然由来のカンプトテシン誘導体 (10-ヒドロキシカンプトテシン、11-ヒドロキシカンプトテシン、9-メトキシカンプトテシン、10-メトキシカンプトテシン、11-メトキシカンプトテシン等) などが挙げられる。また、全合成法で得られたカンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体 (特開平1-186892号公報、特開平1-279891号公報参照) なども挙げられる。

【0008】 また、天然のカンプトテシン等を原料に用いて化学修飾して得られる、半合成法によるカンプトテシン誘導体等も挙げられる。半合成法によるカンプトテシン誘導体としては、7-ヒドロキシメチル体およびその誘導体 (特公昭62-42911号公報および特公昭62-42913号公報参照)、7-アルデヒド体およびその誘導体 (特公昭62-47191号公報、特公昭62-47192号公報および特公昭62-47189号公報参照)、7-エチルカンプトテシンなどの7-アルキル体 (特公昭62-42914号公報参照)、7-カルボン酸誘導体 (特開昭58-154582号公報参照)、5-ヒドロキシ体およびその誘導体 (特公昭62-42912号公報、特開昭56-12394号公報、特公昭63-6072号公報参照)、カンプトテシンのA環の9位、10位、11位および12位にニトロ基、アミノ基、ハロゲン基などの種々の置換基を有する誘導体 (特公昭62-47193号公報、特公昭63-6070号公報、特公平3-10630号公報、特公平3-12070号公報、特公平4-34999号公報参照) が挙げられる。さらに、カンプトテシン誘導体を水溶性型のプロドラッグタイプのものとした誘導体群、例えば、A環にアミノカルボニロキシ基を有するもの (特公平3-68007号公報)、A環のヒドロキシル基をリ

ン酸エステル、硫酸エステル、グリコシドとしたもの（特公平5-69112号公報、特開昭62-195384号公報、特開昭63-238098号公報）、また、20位水酸基に各種可溶化基を結合させたもの（特公平5-69111号公報、特開平1-249777号公報）、E環ラクトン環開環型の可溶化誘導体（特開平1-131179号公報）などが挙げられる。

【0009】後述する本発明の実施例においては、水溶性の誘導体として現在医薬として使用されているCPT-11について例示した。

【0010】つぎに、本発明におけるポリ乳酸-グリコール酸共重合体としては、通常市販されているものでよく、安全性の点で問題のないものであれば、特に制限はない。

【0011】本発明の徐放性抗腫瘍剤の製剤化は、カンプトセン誘導体と、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体とを任意の配合比で混合し、そのまま、または適当な有機溶媒の存在下に混和し、得られた混合物を乾燥したのち粉末化し、その後、この粉末を常法によりその目的に応じて適切な剤型の製剤に加工される。

【0012】本発明の徐放性抗腫瘍剤は、安全性も高く、投与、例えば、皮下投与や体内埋め込み投与したときに、有効成分が徐々に血中に溶出され、結果として、長時間薬剤の血中濃度維持を可能とする。

【0013】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

【0014】

【実施例】

1. 徐放性抗腫瘍剤の製造

CPT-11およびポリ乳酸-グリコール酸共重合体（和光純薬製）を、重量比で、1:2.9、2.5:2.7、5、および5:2.5の3種の割合で混合し、それぞれ少量のジクロルメタン中で室温下、固化するまで放置する。固化した混合物を減圧下乾燥した後、粉末化し、得られた各混合割合の粉末30mgを打錠機によりそれぞれ打錠し錠剤とした。各1錠剤あたりのCPT-11の含量は、1mg、2.5mg、5mgのものとなる。

2. 徐放性製剤からの薬物放出の挙動

上記1.により製造した徐放性製剤（錠剤）を、1/15Mリン酸緩衝液（25ml）中で、37℃、60rpmで振盪する。適時、溶液1mlを採取し（同時に緩衝液1mlを補給して、振盪を継続する）、採取液について吸光度法（測定波長365nm）により溶液中のCPT-11含量を定量し、経時変化を測定した。その結果を図1に示す。

【0015】CPT-11の放出は、どの混合比率の錠剤においても、18日間に渡って、ほぼ一次速度に近い

形の放出パターンを示した。また、CPT-11の全量の約60%が放出された後は、放出速度がきわめて遅くなるか、殆ど放出されなくなった。

3. 安定性試験

上記1.により製造した徐放性製剤を用いてリン酸緩衝液中でのCPT-11の含量を上記2.記載の吸光度法により定量し、その安定性を試験した。その結果を図2に示す。同図よりCPT-11は、同緩衝液中で2週間以上分解することなく安定であることが認められた。

10 4. 抗腫瘍効果試験

サルコーマ180（S180）固形腫瘍担癌マウスを用い、CPT-11の1mgおよび5mgを含有する各徐放性錠剤について、下記の方法により抗腫瘍効果を調べた。

【0016】ddy雄性マウス（7週齢）の脇下部にサルコーマ180細胞10⁷個を移植した。7日後に、上記1.により製造した徐放性製剤を腫瘍内に手術により埋め込み、それ以降10日間にわたって腫瘍体積変化および体重変化について観察した。

【0017】一方、対照群として、CPT-11の水溶液を、同じく腫瘍内に投与した。その結果を図3（腫瘍体積変化）および図4（体重変化）に示す。

【0018】図3から明らかとなり、1mg投与群においては、徐放性製剤の優位性が観察されなかったが、5mg含有錠剤投与群において、水溶液を投与した対照群（1/11に縮小）に比べて、より強い腫瘍増殖抑制効果（1/16に縮小）が観察された。このことは、より高濃度投与条件において、徐放性製剤の効果が現れるものと考えられる。

【0019】また、徐放性製剤投与群においては、体重減少現象も観察されず、この点でも優れていることが認められた（図4参照）。

【0020】

【発明の効果】本発明の徐放性抗腫瘍剤は、腫瘍中に投与した際、従来の注射剤剤のものと比較して、抗腫瘍効果が向上し、かつ作用が持続することが明らかとなった。その結果、投与量の減量、それに伴う副作用の減少が期待される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の製剤からのCPT-11の放出試験の結果を示した図である。

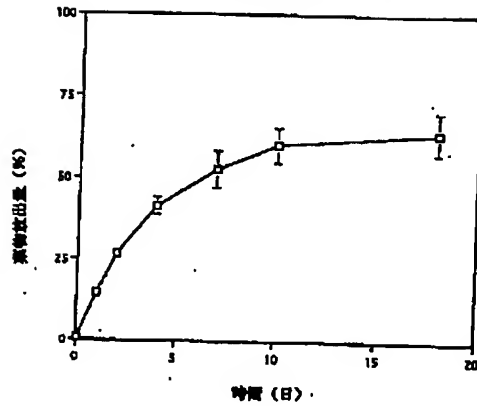
【図2】本発明の製剤について緩衝液中での安定性の試験の結果を示した図である。

【図3】本発明の製剤についての抗腫瘍効果（腫瘍体積変化）を示した図である。

【図4】本発明の製剤についての抗腫瘍効果（体重変化）を示した図である。

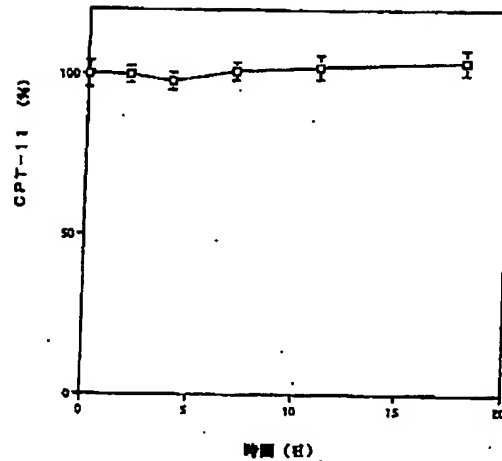
【図 1】

図 1 CPT-11の放出



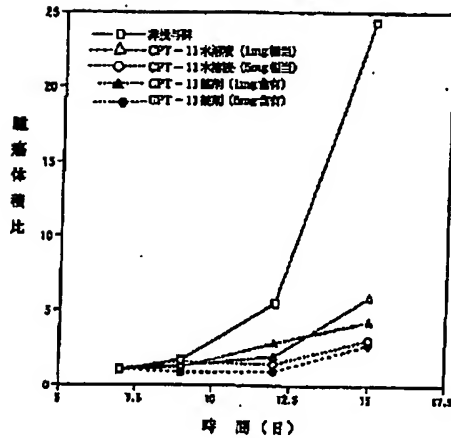
【図 2】

図 2 CPT-11安定性



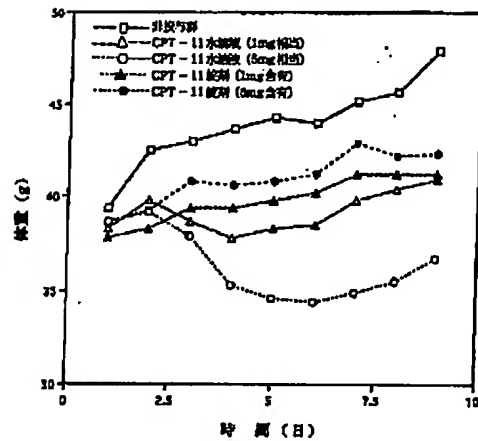
【図 3】

図 3 腫瘍体積変化



【図 4】

図 4 体重変化



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 47/34

C 07 D 491/22

識別記号

庁内整理番号

F I

A 61 K 47/34

C 07 D 491/22

技術表示箇所

B

C

(72) 発明者 町田 昌明

埼玉県浦和市太田窪 4-17-22-309

(72) 発明者 森川 明信

神奈川県藤沢市鵠沼松が岡 1-22-12

(72) 発明者 町田 良治

神奈川県鎌倉市岡本1241-4 鎌倉ロジ

マン C-401